

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

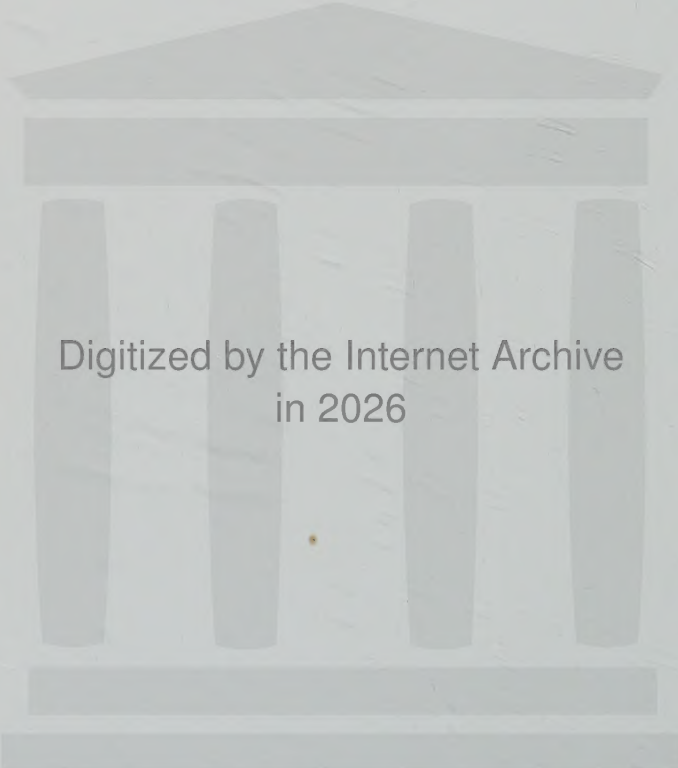
Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.
Dr.med.h.c. Hans Freiherr von K r e ß

Antikoagulantien-Dauertherapie
und Heparinzufuhr bei Langzeitdialysen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Froese
aus Berlin

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik der Freien Universität
Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med., Dr.sc.h.c., Dr.med.vet.h.c.
Dr.med.h.c. Hans Freiherr von K r e ß

Antikoagulantien-Dauertherapie
und Heparinzufuhr bei Langzeitdialysen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peter Froese
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans N a u m a n n

Referent: Priv.Doiz.Dr.med. Michael K e s s e l

Korreferent: Professor Dr. med. Max S c h w a b



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 20.12.1968

I. Einleitung und Fragestellung

Die Anwendung der extracorporalen Hämodialyse stellt einen therapeutischen Fortschritt in der Behandlung von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dar.

Eine notwendige Voraussetzung dieser Therapie ist die künstliche Verlängerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes, um Koagulationen im extracorporalen System (Dialysator) zu verhindern.

Daher muß dem Blut für die Dauer der Dialyse das gerinnungshemmende Heparin zugeführt werden.

Die individuelle Gesamtheparinmenge wird nach der verwendeten Art des Dialysators, der Dialysezeit und dem Körpergewicht berechnet.

Im Einzelfall wird der durchschnittliche Heparinverbrauch nach den Blutgerinnungszeiten der ersten Dialysen bestimmt, so daß die weiteren Behandlungen mit einer konstanten Heparinmenge durchgeführt werden können.

Der optimale Wirkungsbereich des Heparins wird mit 5 bis 10 γ /ml Blut bei einer Gerinnungszeit von durchschnittlich 40 Minuten angegeben.

Die bisher verwandten Dosen sind hinreichend bekannt und liegen zwischen 0,27 und 0,50 mg/Min. (1,2,6,8,14,16,17,18).

Ein Absinken des Heparinspiegels unter 3 γ /ml Blut kann bereits zur Gerinnung des Blutes im Dialysator führen, weil die Gerinnungszeiten bei dieser Blutheparinkonzentration stark verkürzt sind.

Die Heparinzufuhr erfolgt im einzelnen nach drei Methoden:

1) Von SCRIBNER u. Mitarb. (15) wurde im Jahr 1960 die Methode der kontinuierlichen Heparinisierung mit einem automatischen Infusionsgerät beschrieben und in der folgenden Zeit von weiteren Untersuchern wie z.B. LECEROF (11), LINDQVIST (12) und TOURKANTONIS (19), um nur einige zu nennen, klinisch geprüft und in ähnlicher Weise angewandt.

2) Eine Modifikation dieses Verfahrens ist die kontinuierliche Heparinzuführung mit Hilfe der einfachen Dauer-tropfinfusion.

3) Zahlreiche Behandlungszentren wenden die intermittierende Form der Heparinisation an, wobei in bestimmten Zeitabständen Heparin in Einzeldosen verabreicht wird (3,20).

Das Heparin hemmt die Gerinnungsfähigkeit des Blutes jedoch nur für die Zeit einer Dialysebehandlung. Wenige Stunden nach Beendigung der Dialyse lassen sich bereits wirksame Heparinkonzentrationen im Blut nicht mehr nachweisen (10), so daß das körpereigene Gerinnungssystem wieder voll wirksam wird.

In der dialysefreien Zeit werden daher häufig thrombotische Verschlüsse im arterio-venösen Shuntbereich beobachtet. Um die Häufigkeit dieser Komplikationen zu verringern, erhalten einzelne Patienten eine Dauermedikation mit Marcumar.

Von insgesamt 48 Dialysezentren (58 %), die eine Cumarinbehandlung durchführten, berichteten 42 von einem günstigen Effekt (4).

Auch WING u. Mitarb. (21) konnten mit einer Antikoagulantienmedikation die Anzahl der Shuntthrombosen verringern.

Jedoch bestehen noch unterschiedliche Ansichten über die erforderlichen und ausreichenden Marcumarmengen bzw. die optimalen Werte der Thromboplastinzeit, bei denen eine volle Wirkung auf das Gerinnungssystem ohne eine Gefahr von zusätzlichen Komplikationen garantiert wird.

Da auch bei unseren Patienten wiederholt akute Shuntverschlüsse aufgetreten waren, führten wir eine prophylaktische Dauerbehandlung mit Marcumar durch.

Im Verlauf der Behandlung wurden diese akuten Shuntthrombosen auffallend seltener.

Während der Hämodialysebehandlungen und der zusätzlichen Heparinisierung beobachteten wir jedoch eine deutliche Zunahme von Haut- und Schleimhautblutungen.

Die Blutgerinnungszeiten waren im Vergleich zu den nicht marcumarbehandelten Patienten bei gleicher Heparindosierung um ein Vielfaches verlängert.

Weiterhin fiel auf, daß Häufigkeit und Stärke der Blutungen mit der Art der angewandten Heparinisierungsmethode wechselten.

Diese Beobachtungen veranlaßten uns, der Frage nachzugehen, ob bei marcumarbehandelten Patienten die Heparinmenge reduziert werden kann, um kürzere Blutgerinnungszeiten und damit geringere Blutungskomplikationen zu erhalten. Die Heparinmenge sollte dabei so gewählt werden, daß bei ausreichender Gerinnungsverzögerung auf übliche Gerinnungsüberwachungen während der Dialyse verzichtet werden kann.

Im einzelnen sollten daher folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Kann die Heparinmenge bei marcumarbehandelten Patienten im Vergleich zu nicht marcumarbehandelten Kranken während der extracorporalen Dialyse herabgesetzt werden?
- 2) Besteht eine Abhängigkeit zwischen dem Grad des Marcumareffekts im Blut und der eingesparten Heparinmenge?
- 3) Welche Heparinisierungsmethode führt zu einer ausreichend konstanten Blutheparinkonzentration, um Blutungskomplikationen bei gleichzeitiger Marcumar-medikation zu verhindern?

Über die Beziehungen zwischen Heparindosis und Marcumardauertherapie sowie dem jeweiligen Grad des Marcumareffekts sind bisher keine ausführlichen Untersuchungen bekannt.

Da die zur Gerinnungsprüfung während der Dialyse verwandten Globalgerinnungsmethoden allein keinen Aufschluß über den jeweiligen Einfluß von Marcumar einerseits und Heparin andererseits ergaben, war es notwendig, für diese Untersuchungen die Heparinblutkonzentrationen direkt zu erfassen und zu den Globalgerinnungszeiten in Beziehung zu setzen.

Schließlich sind Heparinblutkonzentrationen der verschiedenen Heparinisierungsverfahren bei Langzeitdialysen und gleichzeitiger Marcumarmedikation noch nicht vergleichend untersucht worden.

II. Material und Methodik

Wir prüften die Möglichkeit der Heparineinschränkung und die Blutheparinkonzentrationen der verschiedenen Heparinisierungsmethoden bei Langzeitdialysen an insgesamt sechs marcumarbehandelten bzw. nicht marcumarbehandelten Patienten, wobei sich folgende Einzeluntersuchungen ergaben:

- 1) Es wurde der Heparinverbrauch eines marcumarbehandelten und eines nicht marcumarbehandelten Patienten bei gleichen Blutgerinnungszeiten unter Berücksichtigung der Heparinkonzentrationen im Blut untersucht.
- 2) Um konstante Körperverhältnisse zu erhalten, wurden beim selben Patienten, der zeitweise marcumarbehandelt und nicht marcumarbehandelt war, die Blutheparinkonzentration und der Gesamtheparinverbrauch während jeweils einer Dialysebehandlung bestimmt und mit den Werten der Blutgerinnungszeit in Beziehung gesetzt.
- 3) Die von uns ermittelten Heparinmengen wurden marcumarbehandelten Kranken unter Kontrolle der Gerinnungszeiten und Blutheparinkonzentrationen für einen Zeitraum von drei Monaten zugeführt, um zu zeigen, daß mit diesen Heparindosen eine blutungs- bzw. koagulationsfreie Dialysebehandlung erfolgen kann.
- 4) An marcumarbehandelten Patienten wurden Blutheparinkonzentrationen der verschiedenen Heparinisierungsmethoden vergleichend untersucht.

Die extracorporalen Dialysen führten wir mit dem Zweischicht-Plattendialysator nach KIIL ¹⁾ für die Dauer von 14 Stunden durch.

Zu Beginn der Behandlung wurde das extracorporale System über den arteriellen Shuntanteil mit körpereigenem Blut aufgefüllt. Eine Rollerpumpe förderte den kontinuierlichen Blutfluß. Jeder Patient erhielt eine intravenöse Heparin-anfangsdosis von 2.000 I.E. Nur in einem Fall mußte die

1) WATSON - MARLOW und DASCO

Menge wegen hohen Körpergewichts auf 4.000 I.E. Heparin erhöht werden. Etwa nach weiteren 10 Minuten begann die eigentliche Heparinzufuhr in den arteriellen Teil des extracorporalen Kreislaufs zwischen Patient und Dialysator.

Die Heparinkonzentrationen im Blut wurden indirekt quantitativ nach einer von HIEPLER (7) ausgearbeiteten Methode in Abständen von 90 Minuten für eine Gesamtzeit von 14 Stunden bestimmt.

Vor jeder Untersuchung mußte zur Berechnung des Blutheparin-gehaltes für jeden Patienten eine neue Eichkurve angelegt werden, um fehlerhafte Bestimmungen zu vermeiden und insbesondere Einflüsse eines gestörten Gerinnungssystems auszuschließen. Für die Bestimmung der Eichwerte wurden 30 Minuten vor Dialysebeginn 5 ml Citratblut dem Patienten entnommen und damit eine bekannte Heparinkonzentrationsreihe von 10, 20 und 30 γ /ml Vollblut aufgestellt. Die Einzelbestimmungen wurden mehrfach erhoben, um bei abweichenden Ergebnissen den Mittelwert zur Aufstellung der Eichkurve zu verwenden.

Alle Kurven, die einen exponentiellen Verlauf hatten, zeigten in einem Konzentrationsbereich zwischen 0 und 10 γ /ml Blut einen genügend steilen Anstieg, um auch hier Zwischenwerte ablesen zu können.

Parallel zu diesen Konzentrationsbestimmungen wurde die Gerinnungszeit des Blutes mit einer von PIPER (13) angegebenen Kapillarröhrchenmethode am Dialysatorauslauf geprüft (9). Bei der üblichen Heparindosierung liegen die Gerinnungszeiten normalerweise in einem Bereich von 30 - 40 Minuten.

Vor Beginn jeder Dialyse bestimmten wir bei jedem Patienten die Gerinnungszeit des heparinfreien Blutes. 30 Minuten nach Anschluß des Patienten an den Dialysator und in Abständen von jeweils weiteren 90 Minuten führten wir Blutgerinnungskontrollen durch.

Desgleichen kontrollierten wir vor Behandlungsbeginn bei marcumarbehandelten und nicht marcumarbehandelten

Patienten die Thromboplastinzeit nach QUICK (TPZ).

Die Heparinzufuhr erfolgte nach den drei genannten Methoden:

- 1) Die Heparinmenge wurde über die automatische Infusionspumpe ²⁾ mit 8.000 oder 10.000 I.E. (80 oder 100 mg) Heparin ³⁾ in 50 ml 5%-iger Laevulose- oder physiologischer Kochsalzlösung zugeführt und die Infusionsgeschwindigkeit für die gesamte Dialysezeit konstant gehalten.
- 2) Eine weitere Modifikation dieser Heparinisierungsmethode stellte die kontinuierliche Heparinzufuhr mit der einfachen Dauertropfinfusion dar.
Die Infusion enthielt 400 ml einer 5%-igen Laevulose- oder physiologischen Kochsalzlösung mit der Gesamtheparinmenge für einen 14-stündigen Dialyseablauf.
- 3) Bei der intermittierenden Heparinisierungsform wurden im Abstand von fünf bis sechs Stunden Einzeldosen von 6.000 bis 8.000 I.E. Heparin mit einer Spritze direkt in das extracorporale Schlauchsystem verabreicht.

2) UNITA I, BRAUN AG, Melsungen

3) LIQUEMIN der Firma Deutsche Hoffmann-La Roche AG
Grenzach (1 mg = 100 I.E.)

III. Ergebnisse

Von insgesamt 73 untersuchten extracorporalen Dialysen bei sechs Kranken mit terminaler Niereninsuffizienz wurden 44 Dialyseverläufe ausgewertet, die methodisch einwandfreie Bestimmungen ergeben hatten.

Repräsentative Beispiele der Heparinkonzentrationen im Blut wurden jeweils für den Verlauf einer 14-stündigen Dialyse in den Abbildungen 1 bis 7 graphisch dargestellt.

In den beiden Übersichtstabellen (Tab. 1 u. 2) wurde der Heparinverbrauch marcumarbehandelter und nicht marcumarbehandelter Patienten gemeinsam mit den Werten der Thromboplastinzeit zusammengestellt.

	<u>Heparin in mg/Min.</u>	<u>TPZ-Wert-Bereich</u>
1) <u>G.M. ♂, 28 J., 80 kg</u>	0,24	
	0,25	<u>18% - 27%</u>
	0,30	
2) <u>B.Ch. ♂, 25 J., 57 kg</u>	0,17	
	0,18	
	0,18	<u>12% - 23%</u>
	0,18	
	0,19	
	0,19	
3) <u>T.H. ♂, 35 J., 58 kg</u>	0,20	
	0,22	
	0,23	<u>19% - 30%</u>
	0,24	
	0,24	
4) <u>F.G. ♀, 47 J., 55 kg</u>	0,16	
	0,17	
	0,18	<u>13% - 20%</u>
	0,21	
	0,21	
	0,21	
5) <u>Z.R. ♀, 38 J., 62 kg</u>	0,16	
	0,18	
	0,21	<u>19% - 26%</u>
	0,21	
	0,22	
	0,24	

Tab. 1: Heparinverbrauch bei Marcumarmedikation. Die pro Patient angegebenen Heparinmengen (mg/Min.) wurden im Verlauf der einzelnen Dialysen zugeführt.

	<u>Heparin in mg/Min.</u>	<u>TPZ-Wert-Bereich</u>
1) <u>J.W. ♂, 33 J., 60 kg</u>	0,40	
	0,44	<u>44% - 55%</u>
	0,52	
2) <u>B.Ch. ♂, 25 J., 57 kg</u>	0,29	
	0,29	
	0,30	
	0,31	<u>57% - 58%</u>
	0,33	
	0,34	
	0,37	
3) <u>T.H. ♂, 35 J., 58 kg</u>	0,30	
	0,30	
	0,30	
	0,30	<u>41% - 55%</u>
	0,31	
	0,32	
	0,32	
	0,33	

Tab. 2: Heparinverbrauch ohne Marcumarmedikation. Die pro Patient angegebenen Heparinmengen (mg/Min.) wurden im Verlauf der einzelnen Dialysen zugeführt. Der herabgesetzte TPZ-Bereich entspricht dem gestörten Gerinnungsverhalten des Blutes bei Niereninsuffizienz.

Erklärung und Beurteilung der Kurvenbilder.

Die Verlaufskurven zeigen die Blutheparinkonzentration eines marcumarbehandelten (A) und eines nicht marcumarbehandelten (B) Patienten.

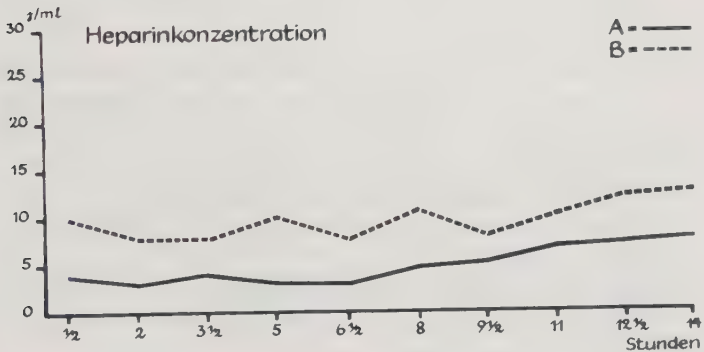


Abb. 1:

A: G.M. ♂, 28 J., 80 kg, marcumarbehandelt: TPZ: 24%
B: J.W. ♂, 35 J., 60 kg, nicht marcumarbehandelt: TPZ: 50%

Mittlere Heparinzufuhr:

A: 0,30 mg/Min.

B: 0,44 mg/Min.

Blutheparinkonzentration:

A: 3,0 - 7,5 γ /ml Blut

B: 7,5 - 12,0 γ /ml Blut

Gesamtheparinverbrauch:

A: 25.600 I.E. /Dialyse

B: 37.400 I.E. /Dialyse

Mittlere Werte der Gerinnungszeiten:

A: 75 Min./Dialyse

B: 70 Min./Dialyse

Erklärung zu den Kurvenbildern.

Die kontinuierliche Heparinzufuhr von 0,30 mg/Min. (A) und 0,44 mg/Min. (B) führte zu Blutheparinwerten von 3,0 bis 7,5 μ /ml (A) und von 7,5 bis 12,0 μ /ml Blut (B). Die mittleren Werte der Blutgerinnungszeiten lagen für A bei 75 und für B bei 70 Minuten.

Beurteilung:

Obwohl die Blutheparinkonzentration von A geringer als von B war, konnten gleiche Werte der Gerinnungszeiten erreicht werden.

Von A wurden mit einem Körpergewicht von 80 kg nur 25.600 I.E. Heparin verbraucht, während B mit 60 kg Körpergewicht einen Heparinverbrauch von 37.400 I.E. erkennen ließ.

Diese vergleichenden Untersuchungen bestätigen die Möglichkeit einer Heparineinschränkung bei zusätzlicher Anwendung von Marcumar.

Unter konstanten Körperverhältnissen wurde am gleichen Patienten, der zeitweise marcumarbehandelt (A) und nicht marcumarbehandelt (a) war, der Heparinverbrauch untersucht.

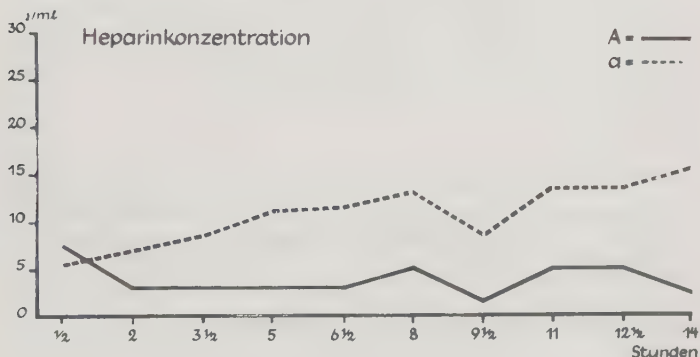


Abb. 2:

A: B.Ch. ♂ 25 J., 57 kg, marcumarbehandelt: TPZ: 13%

a: B.Ch. ♂ 25 J., 57 kg, nicht marcumarbehandelt: TPZ: 57%

Mittlere Heparinzufuhr:

A: 0,18 mg/Min.

a: 0,33 mg/Min.

Blutheparinkonzentration:

A: 1,5 - 7,5 µ/ml Blut

a: 5,5 - 15,5 µ/ml Blut

Gesamtheparinverbrauch:

A: 15.700 I.E. /Dialyse

a: 28.000 I.E. /Dialyse

Mittlere Werte der Gerinnungszeiten:

A: 60 Min./Dialyse

a: 60 Min./Dialyse

Erklärung zu den Kurvenbildern.

Die Blutheparinkonzentration von A liegt nahezu für den gesamten Verlauf der Dialyse unter 5 μ /ml Blut. Nach 9 1/2 Stunden wird vorübergehend ein Wert von 1,5 μ /ml Blut erreicht. Die den Blutheparinkonzentrationen entsprechenden mittleren Gerinnungszeiten von A sind auf 60 Min. verlängert, während die gleichen Gerinnungswerte für a bei höheren Blutheparinkonzentrationen (maximal 15,5 μ /ml) beobachtet werden.

Beurteilung:

Unter konstanten Körperverhältnissen konnte am selben Patienten, der marcumarbehandelt bzw. nicht marcumarbehandelt war, die Heparinmenge bei gleichzeitiger Marcumarmedikation reduziert werden.

Unter konstanten Körpverhältnissen wurde an einem zweiten Patienten der zeitweise marcumarbehandelt (A) und nicht marcumarbehandelt (a) war, der Heparinverbrauch geprüft.

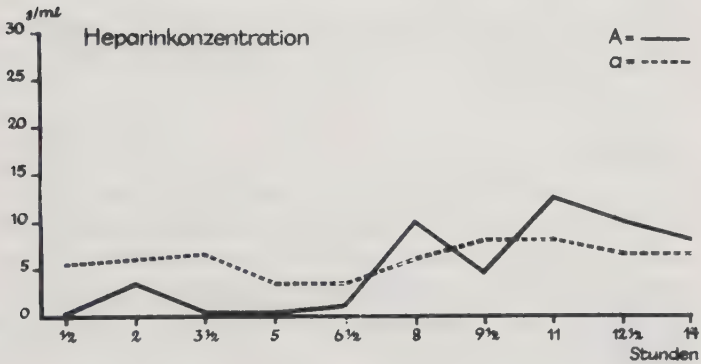


Abb. 3:

A: T.H. ♂ 35 J., 58 kg., marcumarbehandelt: TPZ: 19%
a: T.H. ♂ 35 J., 58 kg., nicht marcumarbehandelt: TPZ: 52%

Mittlere Heparinzufuhr:

A: 0,23 mg/Min.
a: 0,32 mg/Min.

Blutheparinkonzentration:

A: 0,5 - 10,0 μ /ml Blut
a: 3,5 - 8,0 μ /ml Blut

Gesamtheparinverbrauch:

A: 19.900 I.E. /Dialyse
a: 27.600 I.E. /Dialyse

Mittlere Werte der Gerinnungszeiten:

A: 55 Min./Dialyse
a: 50 Min./Dialyse

Erklärung zu den Kurvenbildern.

Während der gesamten Dialyse sind die Gerinnungszeiten für A auf 55 Minuten verlängert, obwohl die Heparinkonzentrationen im Blut besonders in den ersten sechs Stunden der Dialyse auf Werte von 0,5 μ /ml abgefallen sind.

Während des weiteren Dialyseverlaufs ist die Heparinkonzentration nach dem Heparin-Spritzenwechsel auf 10 μ /ml Blut angestiegen.

Beurteilung:

Unter konstanten Körperverhältnissen konnte an einem zweiten Patienten, der zeitweise marcumarbehandelt und nicht marcumarbehandelt war, der Heparinverbrauch im Verlauf der Marcumarbehandlung eingeschränkt werden. Bei beiden Untersuchungsfällen (A, a) wurden die gleichen Gerinnungszeiten gemessen.

Um zu zeigen, daß mit den ermittelten Heparinmengen ein gerinnungs- und blutungsfreier Dialyseablauf möglich ist, erhielten zwei marcumarbehandelte Patienten diese Heparindosen für einen Zeitraum von drei Monaten.

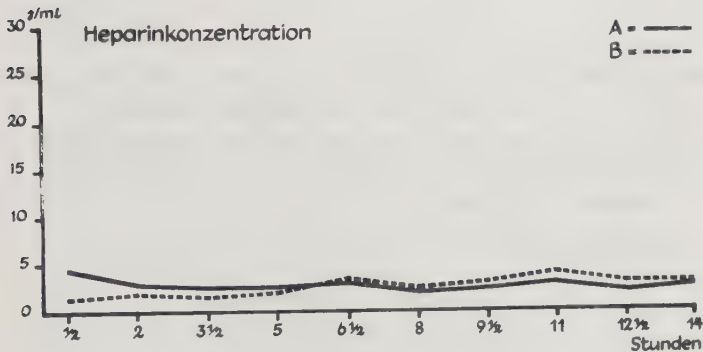


Abb. 4:

A: Z.R. ♀ 38 J., 62 kg,	marcumarbehandelt:	TPZ: 25%
B: F.G. ♀ 47 J., 55 kg,	marcumarbehandelt:	TPZ: 19%

Mittlere Heparinzufuhr:

A: 0,24 mg/Min.
B: 0,21 mg/Min.

Blutheparinkonzentration:

A: 2,0 - 4,5 γ /ml Blut
B: 1,5 - 4,0 γ /ml Blut

Gesamtheparinmenge:

A: 20.500 I.E./Dialyse
B: 17.200 I.E./Dialyse

Mittlere Werte der Gerinnungszeiten:

A: 50 Min./Dialyse
B: 60 Min./Dialyse

Erklärung zu den Kurvenbildern.

Die Heparinkonzentrationen beider Verlaufskurven liegen unter 5 γ /ml Blut. Selbst in Bereichen zwischen 1,5 und 3,0 γ /ml sind in beiden Untersuchungsfällen (A, B) die Zeiten der Blutgerinnung auf 50 bzw. 60 Minuten verlängert.

Beurteilung:

Durch Anwendung von Marcumar (A, B) war es möglich, den Blutheparinspiegel unter die kritische Grenze von 3 γ /ml Blut zu senken, wobei während der dreimonatigen Untersuchungszeit keine Komplikationen wie Koagulationen oder Blutungen beobachtet wurden.

Die Abbildungen 5, 6 u. 7 zeigen den Verlauf der Blutheparinkonzentration bei Heparinzufuhr in Form der automatischen Infusionspumpe, der Dauertropfinfusion und der intermittierenden Einzelgaben.

Kontinuierliche Heparinisierung mit der automatischen Infusionspumpe.

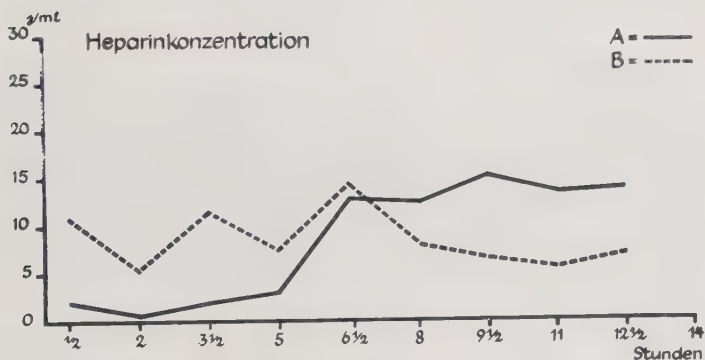


Abb. 5:

A: Z.R. ♀ 38 J., 62 kg, marcumarbehandelt: TPZ: 24%
 B: F.G. ♀ 47 J., 55 kg, marcumarbehandelt: TPZ: 13%

Mittlere Heparinzufuhr:

A: 0,20 mg/Min.
 B: 0,16 mg/Min.

Blutheparinkonzentration:

A: 0,5 - 15,5 γ/ml Blut
 B: 5,5 - 14,5 γ/ml Blut

Gesamtheparinverbrauch:

A: 16.800 I.E./Dialyse
 B: 13.440 I.E./Dialyse

Mittlere Werte der Gerinnungszeiten:

A: 40 Min./Dialyse
 B: 40 Min./Dialyse

Erklärung zu den Kurvenbildern.

Fünf Stunden nach Beginn der Heparinzuführung (A, B) ist ein Anstieg der Heparinkonzentration von 3,0 auf 13,0 μ /ml bei (A) bzw. von 7,5 auf 14,5 μ /ml Blut erkennbar. Dieser wechselhafte Heparinisationsablauf, den wir in den meisten Fällen bei Anwendung der automatischen Infusionspumpe beobachteten, kann mit dem zu diesem Zeitpunkt erfolgten Heparinspritzenwechsel der Infusionspumpe erklärt werden.

Beurteilung:

Trotz der Schwankungen der Blutheparinkonzentrationen konnten im Verlauf der Marcumarmedikation Blutungskomplikationen bei keinem Patienten während der Dialyse beobachtet werden, so daß diese Methode der Heparinszufuhr gefahrlos angewandt werden kann, da offensichtlich Heparinkonzentrationen bis 15,0 μ /ml noch toleriert werden.

Kontinuierliche Heparinisierung mit der Dauertropfinfusion.

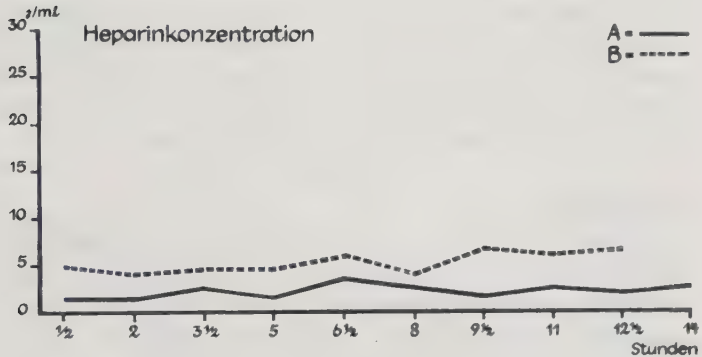


Abb. 6:

A: Z.R. ♀ 38 J., 62 kg, marcumarbehandelt: TPZ: 22%

B: F.G. ♀ 47 J., 55 kg, marcumarbehandelt: TPZ: 13%

Mittlere Heparinzufuhr:

A: 0,20 mg/Min.

B: 0,18 mg/Min.

Blutheparinkonzentration:

A: 1,5 - 3,5 γ /ml Blut

B: 4,0 - 6,5 γ /ml Blut

Gesamtheparinverbrauch:

A: 16.800 I.E./Dialyse

B: 18.120 I.E./Dialyse

Mittlere Werte der Gerinnungszeiten:

A: 40 Min./Dialyse

B: 50 Min./Dialyse

Erklärung zu den Kurvenbildern.

Die Heparinzufuhr erfolgt bei gleichzeitiger Marcumaranwendung mit 0,20 mg/Min. (A) und 0,18 mg/Min. (B) mit Hilfe einer Dauertropfinfusion. Es wird mit dieser Dosierung und Heparinisierungsform ein kontinuierlicher Heparinspiegel im Blut, der zwischen 1,5 bis 3,5 μ /ml (A) und 4,0 bis 6,5 μ /ml Blut (B) schwankt, erreicht. Trotz der niedrigen Blutheparinwerte sind die Gerinnungszeiten mit 40 und 50 Min. ausreichend verlängert.

Beurteilung:

Mit Hilfe der Dauertropfinfusion waren konstante Heparinkonzentrationen im Blut für die Zeit der Dialyse nachweisbar. Eine Blutungsgefahr für marcumarbehandelte Patienten bestand nicht. Wegen ihrer einfachen und gefahrlosen Anwendbarkeit kann diese Heparinisierungsmethode nicht nur in der Klinik, sondern auch in der Heimdialyse angewandt werden.

Intermittierende Heparinisierung mit Heparineinzeldosen.

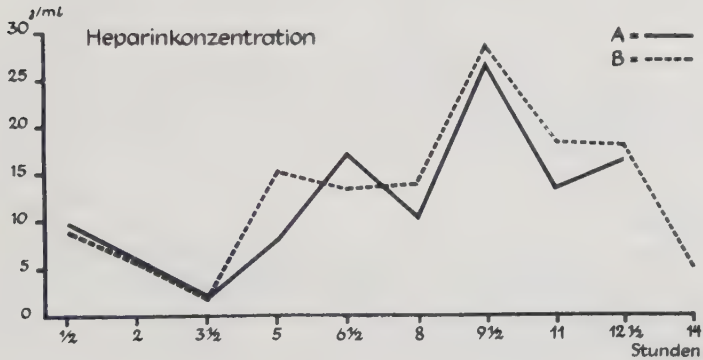


Abb. 7:

A: Z.R. ♀ 38 J., 62 kg., marcumarbehandelt: TPZ: 14%
B: F.G. ♀ 47 J., 55 kg., marcumarbehandelt: TPZ: 16%

Heparinzufuhr:

A: 3 x 7.000 I.E./Dialyse
B: 3 x 7.000 I.E./Dialyse

Blutheparinkonzentration:

A: 2,0 - 26,5 γ /ml Blut
B: 2,0 - 28,5 γ /ml Blut

Werte der Gerinnungszeiten:

A: 40 - 240 Min./Dialyse
B: 80 - 300 Min./Dialyse

Erklärung zu den Kurvenbildern.

Zu Dialysebeginn werden 7.000 I.E. Heparin (A, B) zugeführt. Nach vier Stunden erfolgt die zweite Gabe von weiteren 7.000 I.E. Heparin (A, B), wobei die Heparinkonzentration von 2,0 γ /ml (A, B) auf 17 γ /ml (A) und 15,5 γ /ml Blut (B) ansteigt. Nach der letzten Heparindosis von 7.000 I.E. (zehn Stunden nach Beginn der Dialyse) werden Heparinwerte von 26,5 γ /ml (A) und 28,5 γ /ml Blut (B) erreicht.

Beurteilung:

Durch die wechselnd hohen Heparinkonzentrationen bis zu 28,5 γ /ml Blut waren die Blutgerinnungszeiten bei gleichzeitiger Marcumarmedikation auf 300 - 400 Minuten verlängert, so daß nicht selten diffuse Haut- und Schleimhautblutungen unter der Dialysebehandlung auftraten.

Wenn auch diese Methode der Heparinisation in ihrer Durchführung technisch sehr vereinfacht ist, so besteht doch die Gefahr von Blutungen, zumal der Gesamtheparinverbrauch dieser Methode am höchsten ist. Daher sollte diese Heparinisierungsform besonders bei marcumarbehandelten Patienten nicht routinemäßig angewandt werden.

IV. Besprechung der Ergebnisse

Die Untersuchungen zur Heparineinschränkung während der extracorporalen Hämodialyse bei Marcumarmedikation hatten das Ziel, die Gefahr akuter Haut- und Schleimhautblutungen, wie sie bei dieser kombinierten Antikoagulantienbehandlung beobachtet wurden, zu verringern.

Daher wurde durch vergleichende Bestimmungen der Blutheparinkonzentrationen und Blutgerinnungszeiten an marcumarbehandelten und nicht marcumarbehandelten Patienten versucht, die Heparinmenge für die Dauer der Dialyse zu reduzieren.

Unsere Untersuchungen führten in Übereinstimmung mit WING (20), der bei Anwendung von Langzeitantikoagulantien das Heparin auf eine Dosis von 0,20 mg/Min. herabgesetzt hatte, ohne jedoch selbst quantitative Heparinbestimmungen im Blut durchgeführt zu haben, zu dem Ergebnis, daß die Heparinmenge bei marcumarbehandelten Patienten auf eine Dosis von 0,18 bis 0,30 mg/Min. bei Blutheparinkonzentrationen von 0,5 bis 10,0 g/ml reduziert werden kann (Abb. 1, 2 u. 3). Bei diesen Heparinwerten waren die Blutgerinnungszeiten auf 50 bis 70 Minuten verlängert. Selbst bei einer Heparinkonzentration von 0,5 g/ml Blut waren Anzeichen einer Koagulation im extracorporalen System nicht zu erkennen; desgleichen waren keine Blutungskomplikationen aufgetreten.

Dieses veränderte Verhalten im Gerinnungssystem des Blutes ist Ausdruck einer gleichsinnigen Wirkung von Heparin und Cumarin, zumal von beiden Antikoagulantiengruppen — neben einigen unterschiedlichen Reaktionen — die gleichen Gerinnungsvorgänge beeinflusst werden (5).

Der Erfolg der Heparinreduktion im Verlauf der Marcumarbehandlung wurde bei den einzelnen Dialysen nach den jeweils erreichten Durchschnittswerten der Blutgerinnungszeit beurteilt.

Damit wurde gezeigt, daß die Heparinmenge bei marcumarbehandelten Patienten im Vergleich zu nicht marcumarbehandelten Kranken während der extracorporalen Dialyse

herabgesetzt werden konnte (Abb. 1, 2, 3 u. 4).

Für die Heparineinsparung ist besonders der Grad des Marcumareffekts entscheidend.

Entsprechend den Werten der Thromboplastinzeit wurde daher versucht, einen Anhalt für die Heparindosierung zu erhalten. Denn marcumarbehandelte Patienten mit Thromboplastinzeiten im Bereich von 12 - 30% hatten den geringsten Heparinverbrauch und es konnten für die Dauer einer Dialyse von 14 Stunden insgesamt 8 bis 12.000 I.E. Heparin eingespart werden.

Bei Patienten mit einem TPZ-Wert von über 30% war entweder der Marcumareffekt zu gering oder die Kranken waren nicht marcumarbehandelt.

Somit nahm die Möglichkeit einer effektiven Heparineinschränkung mit steigenden Werten der Thromboplastinzeit deutlich ab. In den meisten Untersuchungsfällen mit TPZ-Werten von über 50% wurden keine höheren Mengen an Heparin eingespart.

Wie auch Tab. 2 erkennen läßt, mußten bei TPZ-Werten von über 40% mindestens 0,29 mg Heparin/Min. zugeführt werden, um Koagulationen im extracorporalen System zu verhindern.

Konnte dagegen beim gleichen Patienten die Thromboplastinzeit unter 30% (Abb. 2 u. 3) gesenkt werden, so lagen die durchschnittlichen Blutgerinnungszeiten in einem günstigen Bereich von 60 - 70 Minuten (Abb. 2 u. 3).

Hatte der Wert der Thromboplastinzeit den Bereich von 13 - 30% erreicht (Tab. 1), so konnte mit den geringsten Heparinmengen dialysiert werden. Wurde dieser obere Grenzwert dagegen überschritten, so mußte auch die Heparindosis erhöht werden. Daher erschien es zweckmäßig, die Thromboplastinzeit nach Möglichkeit unter 30% zu halten.

Es kann daher gesagt werden, daß eine Abhängigkeit zwischen dem Grad des Marcumareffekts im Blut und der eingesparten Heparinmenge besteht (Tab. 1 u. 2).

Insgesamt ergibt sich für die Langzeitdialysen bei Marcumar-medikation ein Heparinverbrauch von 150 - 190 mg. Der

totale Verbrauch einschließlich der Heparinanfangsdosis von 2.000 I.E. beträgt 170 - 210 mg Heparin.

Nur in einzelnen Fällen mußte die Heparinmenge wegen hohen Körpergewichts auf 270 mg Heparin erhöht werden. Diese Patienten erhielten vor der Zeit der Marcumarmedikation eine Heparindosis von 390 mg.

Die Verlaufskurven für die Blutheparinkonzentrationen der Abb. 5, 6 u. 7 lassen einen wechselnd hohen Blutheparinspiegel in Abhängigkeit von der angewandten Heparinisierungsmethode erkennen, so daß Blutungen stärkeren Ausmaßes bei einer zusätzlichen Langzeitantikoagulantienbehandlung auftreten können.

Obwohl die kontinuierliche Heparinisierung mit der automatischen Infusionspumpe eine konstante Heparinmenge dem Blut zuführte, ließ sich häufig nach den ersten fünf bis sechs Stunden der Dialyse (Abb. 5) durch den notwendigen Heparinspritzenwechsel ein weiterer Anstieg der Blutheparinkonzentration nicht verhindern.

Dennoch wurden im Verlauf der Dialysebehandlungen bei keinem Patienten Blutungskomplikationen beobachtet, so daß diese Methode der Heparinzufuhr gefahrlos angewandt werden kann.

Wenn dagegen die Blutheparinkonzentration großen Schwankungen unterliegt, wie unsere Untersuchungen über die intermittierende Heparinisierungsform (Abb. 7) erbracht haben, sind akute Blutungskomplikationen durchaus möglich. Der Heparinegehalt erreichte neun bis zehn Stunden nach Beginn der Dialyse Spitzenwerte von 26 und 28 μ /ml Blut (Abb. 7), so daß wiederholt Haut- und Schleimhautblutungen aufgetreten waren.

Wenn auch diese Methode der Heparinzuführung ohne technische Hilfsmittel durchführbar ist, so sollte sie bei Patienten, die zusätzlich mit Marcumar behandelt werden oder an einer latenten oder manifesten Blutungsneigung leiden, nicht verwendet werden.

Der Vorteil der dritten von uns geprüften Heparinisierungs-

form, nämlich der Heparinisierung mit der Dauertropf-
infusion, lag darin, daß vom Zeitpunkt des Dialysebeginns
über 14 Stunden eine konstante Heparinkonzentration im
Blut erreicht wurde (Abb. 6). Eine zusätzliche Marcumar-
medikation mit TPZ-Werten von 12 - 30% führte in keinem
Untersuchungsfall zu irgendwelchen Blutungen. Wegen ihrer
einfachen Anwendbarkeit ist diese Heparinisierungsform
in der Klinik wie in der Heimdialyse den übrigen
Heparinisierungsmethoden vorzuziehen.

Wie unsere Untersuchungen zeigen, konnte bei einer
kombinierten Antikoagulantienbehandlung mit Heparin und
Marcumar die Heparindosis in Abhängigkeit vom Grad des
Marcumareffekts soweit verringert werden, daß Blutungs-
komplikationen verhindert wurden und dennoch der anti-
koagulatorische Effekt nicht gestört wurde.

Jedoch führte nur ein ausreichender Marcumareffekt zu
einer erfolgreichen Senkung der Heparindosis. Es wurde
daher im Verlauf der Untersuchungen darauf geachtet, die
Thromboplastinzeit nicht über 30% ansteigen zu lassen, da
in einem Bereich von 12 - 30% erst eine entscheidende
Heparinreduktion möglich war.

Aus der Gruppe der untersuchten Heparinisierungsmethoden
wurde mit der einfachen Dauertropfinfusion ein konstanter
Blutheparinspiegel erreicht, so daß marcumarbehandelte
Patienten für die Dauer der Dialyse keiner Blutungs-
gefahr ausgesetzt waren.

Zusammenfassung

An einer Gruppe von sechs Patienten mit einer intermittierenden Langzeitdialysebehandlung, von denen ein Teil zur Prophylaxe von Shuntthrombosen ~~marcumar~~ behandelt war, wurden wegen aufgetretener Blutungskomplikationen Untersuchungen über eine Heparineinschränkung während der Dialysebehandlung im Verlauf von 44 extracorporalen Hämodialysen durchgeführt.

Zusätzlich wurden drei Heparinisierungsverfahren (die Heparinisierung mit der automatischen Infusionspumpe, die Heparinzuführung mit der Dauertropfinfusion und die Heparinisierungsform mit intermittierenden Einzeldosen) vergleichend untersucht.

Durch quantitative Heparinbestimmungen im Blut, die mit Werten der Blutgerinnungszeit und der Thromboplastinzeit in Beziehung gesetzt wurden, war es möglich, die Heparinmenge pro Dialyse in Abhängigkeit von der Höhe der Thromboplastinzeit zu verringern und Haut- und Schleimhautblutungen zu verhindern, während die technisch einfache und für den Patienten gefahrlose Heparinisierungsform mit der Dauertropfinfusion in der Klinik und der Hämodialyse bevorzugt angewandt werden sollte.

Literaturverzeichnis

1. BOUVIER, C.A., S. BERTHOUD, O. KORALNIK et H.W. ROTH: Controle de l' heparinemie lors d hemodialyse. E.D.T.A. Proceedings 2, 309 (1966).
2. COMTY, CH.M., R.A. BAILLOD, R. CROCKETT and S. SHALDON: Forty months experience with a nurse-patient operated chronic dialysis unit. E.D.T.A. Proceedings 2, 98 (1966).
3. DALLA ROSA, C., G. GALANTI, G. ANCONA, E. BRUSCHI and P. CONFORTINI: Clinical results of treatment of chronic renal in sufficiency by periodic haemodialysis. E.D.T.A. Proceedings 2, 107 (1966).
4. DRUKKER, W., N.A. JUNGERIUS and CHR. ALBERTS: Report on regular dialysis treatment in europa III, 1967. E.D.T.A. Proceedings 4, 3 (1967).
5. EGLI, H.: Erfahrungsbericht über die Langzeitbehandlung mit Anti-koagulantien. VI. Hbg. Symposium, F.K. Schattauer, Stuttgart 1964.
6. FRITZ, K.W.: Hämodialyse, Thieme, Stuttgart 1966.
7. HIEPLER, E.: Die Bestimmung des Heparins im Vollblut. Arzneimittelforsch. 9, 763 (1959).
8. JOHNSON, W.J., R.D. WAGONER, J.C. HUNT, G.J. MUELLER and G.A. HALLENBECK: Long-term intermittent hemodialysis for chronic renal failure. Proc. Mayo Clin. 41, 73 (1966).
9. KESSEL, M., E. HIEPLER und J. JAENECKE: Untersuchungen zur isolierten Heparinisierung bei den extracorporalen Dialyse. Klin. Wschr. 40, 467 (1962).
10. KESSEL, M. und E. HIEPLER: Die Heparinelimination während der extracorporalen Dialyse. Klin. Wschr. 42, 1216 (1964).
11. LECEROF, H. and B. LINDQVIST: Heparinisation with an infusion apparatus during haemodialysis of bleeding patients. E.D.T.A. Proceedings 1, 291 (1964).

12. LINDQVIST, B., H. FRITZ,
K.E. HAGSTAM, H. LECEROF
and B. LILJENBERG: Short clotting-time during
haemodialysis by heparinisation
with an infusion apparatus.
Acta med. Scand. 175, 249 (1964).
13. PIPER, J.: The anticoagulant effect of
heparin and synthetic polysaccha-
ride-polysulfuric acid esters.
Acta pharmacol. 2, 138 (1946).
14. SARRE, H.: Nierenkrankheiten, Thieme,
Stuttgart 1967.
15. SCRIBNER, B.H., J.E.Z.
CANER, R. BURI and W.
QUINTON: The technique of continuous
hemodialysis. Trans. Amer. Soc.
Artif. Intern. Organs 6, 88
(1960).
16. SIMPSON, K.M., M.D. ROBSON, J.D. BLAINY and P. DAWSON-EDWARDS: Chronic haemodialysis using the
twin minicoil kidney. E.D.T.A.
Proceedings 2, 271 (1965).
17. SOMM, P.: Untersuchungen zur konti-
nuierlichen Heparindosierung
bei intermittierenden Dauer-
dialysen. Klin. Wschr. 2, 474
(1968).
18. THUNHERR, N., H. THÖLEN
and F. DUCKERT: Quantitative heparin deter-
mination and periodic extra-
corporeal dialysis. Helvet. med.
acta 33, 334 (1966).
19. TOURKANTONIS, A.: Heparin Concentration during
haemodialysis with heparinisation
by automatic infusion pump.
E.D.T.A. Proceedings 2, 257
(1965).
20. WING, A.J., J.R. CURTIS,
H.E. DE WARDENER and
D.B. EVANS: Two years experience in inter-
mittent haemodialysis. E.D.T.A.
Proceedings 3, 102 (1966).
21. WING, A.J., J.R. CURTIS
and H.E. DE WARDENER: Reduction of clotting in
Scribner shunts by long-term
anticoagulation. Brit. med.
J. 3, 143 (1967).

Lebenslauf

Am 2. 6. 1935 bin ich, Peter Froese, als Sohn des Verlagsbuchhändlers Heinrich Samuel Froese und seiner Ehefrau Else Froese, geb. Heilmann, in Berlin geboren.

Nach der Grundschule besuchte ich von 1947 bis 1956 das Gymnasium in Berlin.

Im Anschluss an die Reifeprüfung studierte ich an der Freien Universität Berlin Medizin, wo ich im Jahr 1962 mein Staatsexamen ablegte.

In der Zeit von August 1964 bis Dezember 1965 war ich als Assistenzarzt an der II. Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Neukölln unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Trautmann, ein Jahr als Assistent an der Poliklinik der Universität Freiburg/Brs. (Direktor: Prof. Dr. Sarre) und anschließend während einer kurzen Übergangszeit an der II. Med. Klinik des Städt. Krankenhauses Berlin-Moabit (Direktor: Prof. Dr. Pribilla) tätig.

Seit Juli 1967 arbeite ich an der I. Med. Universitätsklinik der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. Freiherr v. Kreß) auf der Abteilung für Nephrologie und Dialyse (Leiter: Priv.-Doz. Dr. M. Kessel).

